

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Mai 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/039576 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/44**,  
31/27, 31/4453, A61P 25/02, 25/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011718

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Oktober 2004 (18.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 49 729.3 23. Oktober 2003 (23.10.2003) DE  
103 59 335.7 16. Dezember 2003 (16.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): VIATRIS GMBH & CO. KG [DE/DE]; Benzstrasse  
1, 61352 Bad Homburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERMANN, Robert  
[DE/DE]; Franz-Schmal-Strasse 3/2, 78315 Radolfzell  
(DE). LOCHER, Mathias [DE/DE]; Odenwaldstrasse 12,  
63549 Ronneburg (DE). SZELENYI, Istvan [DE/DE];  
Händlerstrasse 32, 90571 Schwaig (DE). BRUNE, Kay  
[DE/DE]; Weiherackerweg 17, 91080 Marloffstein (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: VIATRIS GMBH & CO. KG;  
Patent-und Markenabteilung, Benzstrasse 1, 61352 Bad  
Homburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität  
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17  
Ziffer iii) für den folgenden Bestimmungsstaat US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATIONS OF POTASSIUM CHANNEL OPENERS AND SODIUM CHANNEL INHIBITORS OR ACTIVE  
SUBSTANCES INFLUENCING SODIUM CHANNELS IN ORDER TO TREAT PAINFUL CONDITIONS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONEN AUS KALIUMKANALÖFFNERN UND NATRIUMKANALINHIBITOREN ODER NA-  
TRIUMKANAL BEEINFLUSSENDE WIRKSTOFFEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHMERZZUSTÄNDEN

(57) Abstract: The invention relates to medicament combinations of potassium channel openers and sodium channel inhibitors in  
order to treat painful conditions associated with high muscle tone.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf Arzneimittelkombinationen aus Kaliumkanalöffnern und Natriumkanal-  
inhibitoren zur Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen.

WO 2005/039576 A1

Kombinationen aus Kaliumkanalöffnern und Natriumkanalinhibitoren oder Natriumkanal beeinflussenden Wirkstoffen zur Behandlung von Schmerzzuständen

Die Erfindung bezieht sich auf Arzneimittelkombinationen aus Kaliumkanalöffnern und Natriumkanalinhibitoren zur Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen.

Eine Reihe von verschiedenen schmerzhaften Erkrankungen geht mit erhöhtem Skelettmuskeltonus einher. In einigen Fällen wird die Schmerzentwicklung durch Entzündungen im Gelenk ausgelöst, und als Konsequenz entsteht eine schmerzhafte Körperhaltung, die oft von schmerzhaften Muskelspasmen begleitet ist. Die Therapie solcher Erkrankungen umfaßt z.B. Benzodiazepine, die jedoch ein deutliches Suchtpotenzial beinhalten und dadurch in ihrem Einsatz limitiert sind. Die Behandlung der grundlegenden Erkrankung z.B. der rheumatoiden Entzündung resultiert oft nicht in entsprechenden zufriedenstellenden therapeutischen Erfolgen. Deshalb ist die zusätzliche Gabe von Analgetika und/oder Skelettmuskelrelaxantien häufig indiziert.

Zentral wirkende Muskelrelaxantien werden in der klinischen Praxis eingesetzt, um unnormale erhöhten Muskeltonus in Patienten zu lindern, die an schmerzhaften Muskelspasmen und/oder Rigidität bei rheumatoiden Erkrankungen oder Spasmen im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen leiden. Eine Reihe von entsprechenden Wirkstoffen befindet sich auf dem Markt, deren klinische Wirksamkeit jedoch oft fragwürdig ist oder durch unerwünschte Nebeneffekte limitiert ist.

Eine Klasse solcher Wirkstoffe sind die Na<sup>+</sup>-Kanal inhibierenden Substanzen. Es gibt Hinweise darauf, dass diese in der Lage sind, einen erhöhten Muskeltonus zu lösen. Es konnte gezeigt werden, dass Propofol in klinisch relevanten Konzentrationen deutlich inhibitorisch auf die Natriumkanäle des Sarcolemma wirkt. Dieser Mechanismus könnte zu der Reduktion des Muskeltonus beitragen (Haeseler et al., Anesth Analg 2001; 92:1192-8). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Inhibition der Na<sup>+</sup>-Kanäle die Inhibition der Neurotransmitterausschüttung an den präsynaptischen Enden bewirkt (Obrenovitch, Int Rev Neurobiol 1997;40:109-35). Der neuroprotektive Wirkstoff Riluzol ist ein Natriumkanalinhibitor und eine anti-excitotoxische Substanz, die zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose eingesetzt wird. Kennel et al. (J Neurol Sci 2000; 180:55-61) konnten kürzlich zeigen, dass Riluzol den Beginn der Paralyse signifikant verzögert und den Fortschritt der funktionalen Parameter in Verbindung mit der Muskelstärke im Mausmodell

der Motoneuronenkrankheit verlangsamt. Metilexin, eine antiarrhythmische und antimyotonische Substanz, blockiert die Natriumkanäle der Skelettmuskeln (Duranti et al., Eur J Med Chem 2000; 35:147-56) und löst die Übererregbarkeit der Skelettmuskeln im Mausmodell der vererbaren Myotonie (De Luca et al., J Pharmacol Exp Ther 1997; 282:93-100). Die wichtige Funktion der Natriumkanäle der Skelettmuskeln bei der Erhaltung des normalen Tonus wird durch die Tatsache, dass Mutationen im Gen für die  $\alpha$ -Untereinheit des spannungsinduzierten  $\text{Na}^+$ -Kanals (SCN4A) mit vererbter nicht dystropher Myotonie in Verbindung gebracht werden konnten. Interessanterweise löste sich die Myotonie dramatisch auf die Gabe der  $\text{Na}^+$ -Kanal inhibierenden Substanz Flecainid (Rosenfeld et al., Ann Neurol 1997; 42:811-4).

Tolperison ist ein zentral wirkendes Muskelrelaxans mit einer relativ guten klinischen Verträglichkeit. Bisher befassen sich relativ wenige Veröffentlichungen mit dem Wirkmechanismus Tolperison-ähnlicher Verbindungen. Tolperison unterdrückt die Weiterleitung des spinalen Segmentreflexes und reduziert wirksam die durch C Fasern induzierte Weiterleitung der afferenten Nerven sowohl *in vivo* als auch *in vitro* (Farkas et al., Neurobiology 1997; 5:57-58). Im Vergleich zu Lidocain, einem Lokalanästhetikum, wirkt die Substanz weniger blockierend auf die Weiterleitung der A Fasern. Seine charakteristischste Wirkung ist die starke Inhibition der mono- und polysynaptischen spinalen Reflexe (Farkas et al. Neurobiology 1997; 5:57-58, Kocsis et al., Acta Pharm Hung 2002;72(1):49-61, Okada et al., Jpn J Pharmacol 2001; 86:134-136). Ono et al. (J Pharmacobio Dynam 1984; 7:171-178) konnten zeigen, dass Tolperison eine Wirkung ähnlich einem Lokalanästhetikum ("Membranstabilisierend") sowohl in Motoneuronen als auch in primary afferents *in vivo*, als auch auf die peripheren Nerven bei Ratten *in vitro* zeigt. Der Effekt von Tolperison scheint ähnlich dem von Lidocain zu sein, von dem bekannt ist, dass es als Inhibitor von spannungsabhängigen Natriumkanälen wirkt (Strathmann 2002, [www.ifap-index.de/bda/hausarzt/19-2002/64-83.pdf](http://www.ifap-index.de/bda/hausarzt/19-2002/64-83.pdf)). Es konnte gezeigt werden, dass Tolperison, ähnlich wie Lidocain, die Tetrodotoxin (TTX) sensitiven und TTX resistenten Ströme blockiert und so eine inhibitorische Wirkung auf beide Arten spannungsabhängiger Natriumkanäle nahelegt (Bastigkeit, MMW-Forsch Med 2000; 142:50-51, Farkas et al., 2000, <http://www.asso.univ-paris5.fr/ewcbr/Francais/EWCBR2000/Abstracts/ABST126.htm>; Kocsis et al., Acta Pharm Hung 2002;72(1):49-61). Dabei ist wahrscheinlich der Wirkmechanismus von Tolperison etwas unterschiedlich zu dem von Lidocain. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass Tolperison die Natriumpermeabilität herabsetzt. Dieser Effekt könnte für die erregbarkeitsverringemde Wirkung von Tolperison verantwortlich sein und somit für die antispastische Wirkung, die in klinischen Beobachtungen dokumentiert werden konnte (Hinck and Koppenhofer, Gen Physiol Biophys 2001; 20:413-29). Zusätzlich konnte in Voltage-

clamp Experimenten an Schneckenneuronen gezeigt werden, dass Tolperison und seine Analoga spannungsabhängige Kalziumströme inhibieren (Novalies-Li et al., Eur J Pharmacol 1989; 168:299-305). Tolperisonanaloga wie Eperison und Silperison zeigten ein ähnliches Verhalten in elektrophysiologischen Experimenten. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Silperison die Natriumpermeabilität verringert (During and Koppenhofer, Gen Physiol Biophys 2001; 20:157-73). Daraus kann geschlossen werden, dass diese Substanzen den spastischen Skelettmuskeltonus verringern könnten.

In klinischen Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass diese Substanzen schmerzhafte Spasmen lindern können, die mit neurologischen oder rheumatoiden Erkrankungen einhergehen. Es wurde beschrieben, dass Tolperison wirksam in der Behandlung von Muskelspasmen eingesetzt wird (Pratzel et al., Pain 1996; 67:417-25). Einige Derivate des Tolperison z.B. Eperison zeigten ebenfalls Wirksamkeit bei der Behandlung von schmerzhaften Muskelspasmen (Bose, Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999; 21:209-13). Unter bestimmten pathologischen Bedingungen befinden sich Neuronen in einem Zustand fortwährender Depolarisation, so dass ihre Natriumkanäle sensitiver auf die inhibitorische Wirkung bestimmter Substanzen reagieren. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, Muskelspasmen und Schmerz mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil zu lindern. Neuere Daten weisen darauf hin, dass Tolperison und seine Analoga selektiv inhibitorisch auf spannungsabhängige Natriumkanäle wirken. Dieser Mechanismus könnte für ihre Spinalreflex supprimierende und Muskel relaxierende Wirkung verantwortlich sein. Zusätzlich könnte diese Eigenschaft den schmerzlindernden Effekt bewirken, der aufgrund von den beobachteten geringen Unterschieden frei von Nebenwirkungen sein könnte im Gegensatz zu Lidocain.

Eine weitere Klasse muskelrelaxierender Substanzen sind die Kaliumkanalöffner. Dazu gehört beispielsweise Flupirtin aus einer Klasse von Triaminopyridinen, das als nicht-opioides Analgetikum mit muskelrelaxierenden Eigenschaften eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, dass Flupirtin den Skelettmuskeltonus senkt, wenn es in Dosen eingesetzt wird, die denen der antinociceptiven Wirkung vergleichbar sind (Nickel et al., Arzn Forsch/Drug Res 1990a; 40:909-11).

Da Diazepam und andere Benzodiazepine häufig als Muskelrelaxantien eingesetzt werden war es naheliegend, die pharmakodynamischen Eigenschaften von Flupirtin mit denen der Benzodiazepine zu vergleichen. In Rezeptorbindungsstudien wurde bis zu einer Konzentration von 10 µmol/l keine Affinität für spezifisches [<sup>3</sup>H]flunitrazepam nachgewiesen (Nickel et al., Arzn Forsch/Drug Res 1990b; 40:905-908). Im Bezug auf die Änderungen des EEG konnten deutliche Unterschiede in den Profilen nachgewiesen werden, die durch

Flupirtin bzw. Benzodiazepine induziert werden (Nickel, Postgrad Med J 1987; 63:19-28). Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Flupirtin die GABAerge Weiterleitung durch Potenzierung der GABA Wirkung beeinflusst (Weiser et al., Arch Pharmacol 1992; 346(Suppl.):R22). Daten aus *in vitro* und *in vivo* Analysen lassen vermuten, dass sich Flupirtin wie ein funktioneller N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) - Antagonist verhält. Daraus könnte geschlossen werden, dass dieser Mechanismus an der muskelrelaxierenden Wirkung von Flupirtin beteiligt sein könnte (Schwarz et al., Neuroreport 1994; 5:1981-4). Neuere Untersuchungen zeigen auf, dass Flupirtin spannungsunabhängige Kaliumkanäle aktiviert (Kornhuber et al., J Neural Transm 1999; 106:857-67). Dieser Kaliumkanal-öffnende Effekt von Flupirtin könnte für seine analgetische und Skelettmuskel-relaxierende Wirkung verantwortlich sein.

Der beschriebene Stand der Technik zeigt deutlich, dass es zwar eine Reihe an Substanzen gibt, die zur Behandlung von Schmerzzuständen mit erhöhtem Muskeltonus eingesetzt werden, dabei sind jedoch in häufig Limitierungen gesetzt durch unerwünschte Nebenwirkungen. So zeigt beispielsweise Flupirtin bei höherer Dosierung neurotoxische Effekte wie Schläfrigkeit, Koordinationsstörung. Tolperison zeigt keine schweren unerwünschten Nebeneffekte, seine Wirksamkeit und Wirkungsdauer bei der Muskelrelaxation sind jedoch nicht zufriedenstellend, möglicherweise bedingt durch die relativ geringe Bioverfügbarkeit und die kurze Halbwertszeit im Menschen (Ito et al., Arch Int Pharmacodyn Ther 1985; 275:105-22, Matsunaga et al., Jpn J Pharmacol 1997; 73:215-20).

Aufgabe dieser Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen, das bei vergleichbarer Wirkung geringere Nebenwirkungen zeigt oder das bei gleicher Dosis eine erhöhte Wirksamkeit aufweist.

Dies konnte erfindungsgemäß durch die neue Kombination eines Kaliumkanalöffners und eines Natriumkanalinhibitors bewirkt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination aus Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Wirkstoffen und Kaliumkanalöffnern die muskelrelaxierende Wirkung erhöht wird.

Als Na<sup>+</sup>-Kanal inhibierende oder beeinflussende Substanzen können beispielsweise eingesetzt werden: Tolperison und seine Analoga Eperison und Silperison, Riluzol, Propafenon, Lidocain, Flecainid, Metixen, sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze.

Als Kaliumkanalöffner soll beispielhaft Flupirtin aufgeführt werden.

Die Kombination aus Tolperison oder seinen Analoga und Flupirtin oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen wird hierbei besonders bevorzugt.

Durch die erfindungsgemäße Kombination wird die Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen, effektiver und sicherer. Die Kombination aus Na-Kanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und Kaliumkanalöffnern wie Flupirtin führt zu einer erhöhten therapeutischen Wirkung oder verbesserten Verträglichkeit. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Muskel relaxierende Wirkung von Flupirtin durch Na Kanal inhibierende oder beeinflussende Wirkstoffe wie Tolperison verstärkt werden kann und umgekehrt. Überraschend und für den Fachmann unerwartet ist jedoch insbesondere der Effekt, dass die Skelettmuskel relaxierende Wirkung von Flupirtin durch Tolperison überadditiv verstärkt wird und umgekehrt. Im Gegensatz dazu wird die Neurotoxizität von Flupirtin durch Tolperison nicht verstärkt.

Die Kombination beider Substanzen kann eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen bei Erkrankungen der Skelettmuskulatur, die mit Hypermyotonie und eingeschränkter Beweglichkeit einhergehen, insbesondere solche, die hervorgerufen werden durch Verletzungen des Rückenmarks, Osteoporose, Arthritis und Versteifung/krampfartigen Zuständen. Sie ist außerdem wirksam bei Schmerzzuständen folgender Genese: lumboschialen Schmerzen, Neurolathyrismus, Arthritis, Erkrankungen des peripheren Kreislaufsystems, klimakterischen Muskel- und Gefäßbeschwerden, Trismus, myogenen Kopfschmerzen, rheumatischen Erkrankungen, die mit Muskelhypertonie einhergehen, Spasmen, Schmerz, Entzündungssymptomen und eingeschränkter Beweglichkeit, multipler Sklerose und in der postoperativen Behandlung traumatischer Patienten, sowie zur Behandlung von unteren spastischen Paraparesesyndrom: unterem Paraspasmus, transversaler Myelitis, multipler Sklerose, vererbbarer inferiorer spastischer Paraplegie (Stuempel paraplegia), Störungen der spinalen Blutzirkulation, cerebraler Lähmung mit unterer spastischer Parese, Tetraparese bei zervikaler Myelopathie, vertebraler Dysplasie, Spannungskopfschmerz und zervikaler Brachialgie.

Pharmakologische Beispiele*1: Muskelrelaxierende Wirkung auf die durch Reserpin induzierte Muskelrigidität in Ratten*

## Ergebnisse

Sowohl Flupirtin als auch Tolperison verringern die Reserpin induzierte Skelettmuskelstarre dosisabhängig in wachen Ratten. Die intraperitoneale (i.p.)  $ED_{50}$  für Flupirtin lag bei 6,45 mg/kg. Der  $ED_{50}$  Wert für Tolperison war 32,4 mg/kg i.p.

Die Ergebnisse der Tabellen 1 und 2 zeigen deutlich, dass überraschend der Skelettmuskel relaxierende Effekt von Flupirtin durch Tolperison überadditiv verstärkt wird und umgekehrt.

Tabelle 1. Wirkung von intraperitoneal verabreichtem Flupirtin in Kombination mit Tolperison auf Reserpin induzierte Skelettmuskelstarre in wachen Ratten

Behandlung		Muskelrelaxation (%)	
		berechnet	gemessen
Flupirtin 5 mg/kg	+ Tolperison 12,5 mg/kg	52,2	71,1*
Flupirtin 5 mg/kg	+ Tolperison 25 mg/kg	75,4	90,7*
Flupirtin 5 mg/kg	+ Tolperison 50 mg/kg	121,0	163,2*

Tabelle 2. Wirkung von intraperitoneal verabreichtem Tolperison in Kombination mit Flupirtin auf Reserpin induzierte Skelettmuskelstarre in wachen Ratten.

Behandlung		Muskelrelaxation (%)	
		berechnet	gemessen
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 1 mg/kg	44,7	60,2*
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 3 mg/kg	60,0	81,4*
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 5 mg/kg	75,4	92,1*

## Versuchsbeschreibung

Männliche Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht von 200 – 220 g wurden in zweier Gruppen unter Standardbedingungen (Temperatur 22°C, Feuchte 40-60%) ohne Nahrungs- und Wasserbeschränkung gehalten. Beleuchtung war von 6 – 18 Uhr vorhanden. Die Experimente wurden vom örtlichen Tiergesundheitskomitee bewilligt, das für den Schutz und ordentlichen Einsatz von Versuchstieren verantwortlich ist.

Der experimentelle Ansatz wurde im Detail bereits beschrieben (Nickel et al., *Arzn Forsch/Drug Res* 1997; 47:1081-6). Kurz dargestellt wurde die Muskelstarre am Skelettmuskel gemessen, indem nacheinander der Widerstand der Flexor und Extensor Muskeln gemessen wurde, die beim Strecken und Beugen des Fußes im Gelenk entgegengesetzt wirken. Die Druckunterschiede, die durch die Bewegung des Fußes erzeugt wurden, wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Die Signale wurden anhand eines PC-Programmes ausgewertet, das die Widerstandswerte von Flexor und Extensor am Fuß über Zeiträume von 10 min berechnet hat.

Die Wirkstoffe wurden täglich frisch angesetzt und 16 h nach der Reserpininjektion (2 mg/kg, intraperitoneal) simultan i.p. in verschiedenen Dosen verabreicht.

Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den kalkulierten und gemessenen Werten wurde durch one-way ANOVA durchgeführt. Sterne (\*) bezeichnen den signifikanten Level  $p < 0,01$ .

## 2: Untersuchungen des Skelettmuskeltonus von Mäusen im sogenannten "inclined screen test" (Schräggitter-Test)

### Ergebnisse

Die überraschenden Ergebnisse aus Beispiel 1 konnten überzeugend in einem Experiment mit Mäusen verifiziert werden.

Sowohl Flupirtin als auch Tolperison verringern den Skelettmuskeltonus dosisabhängig in wachen Mäusen und geben so Aufschluß über deren muskelrelaxierende Wirkung. Die intraperitoneale (i.p.)  $ED_{50}$  für Flupirtin liegt bei 10.8 mg/kg. Der  $ED_{50}$  Wert für Tolperison ist 51.0 mg/kg i.p..

Die Ergebnisse der Tabellen 3 und 4 zeigen deutlich, dass, bei simultaner i.p. Verabreichung verschiedener Dosen von Flupirtin und Tolperison, der Skelettmuskel relaxierende Effekt von Flupirtin durch Tolperison überadditiv verstärkt wird und umgekehrt.

Tabelle 3. Wirkung von intraperitoneal verabreichtem Flupirtin in Kombination mit Tolperison auf den Skelettmuskeltonus von wachen Mäusen.

Behandlung		Anzahl Tiere von der Schräge fallend in %	
		berechnet	gemessen
Flupirtin 1 mg/kg	+ Tolperison 12.5 mg/kg	14	54*
Flupirtin 1 mg/kg	+ Tolperison 25 mg/kg	28	62*
Flupirtin 1 mg/kg	+ Tolperison 50 mg/kg	54	75*



Tabelle 4. Wirkung von intraperitoneal verabreichtem Tolperison in Kombination mit Flupirtin auf den Skelettmuskeltonus von wachen Mäusen.

Behandlung		Anzahl Tiere von der Schräge fallend in %	
		berechnet	gemessen
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 1 mg/kg	28	50*
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 3 mg/kg	37	60*
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 5 mg/kg	46	70*

#### Versuchsbeschreibung

NMRI Mäuse mit einem Gewicht von 22 – 24 g wurden in vierer Gruppen unter Standardbedingungen (Temperatur 22°C, Feuchte 40-60%) ohne Nahrungs- und Wasserbeschränkung gehalten. Beleuchtung war von 6 – 18 Uhr vorhanden. Alle Experimente wurden vom örtlichen Tiergesundheitskomitee bewilligt, das für den Schutz und ordentlichen Einsatz von Versuchstieren verantwortlich ist.

Als pharmakologisches Modell, das Vorhersagen über die muskelrelaxierenden Eigenschaften ermöglicht, wurde der sogenannte "30 degrees inclined screen test" ("Schräggitter-Test") eingesetzt (Simiand et al., Arch Int Pharmacodyn Ther 1989; 297:272-85). Das Schräggitter besteht aus einem Holzrahmen mit einem Maschendrahtgitter, das in einem beliebigen Winkel geneigt werden kann (hier: 80°). Der untere Teil des Gitters befindet sich 15 cm über dem Tisch. Die Tiere werden auf das Schräggitter gesetzt, und ihre Fähigkeit, sich auf dem schrägen Gitter zu halten, wird über einen Zeitraum von 30 s beobachtet. Die Anzahl der Tiere, die vom Gitter fallen, wird gezählt und ihr Anteil an der Gesamtzahl jeder Gruppe berechnet.

Die Wirkstoffe wurden täglich frisch angesetzt und 1 h vor Beginn der Experimente simultan i.p. in verschiedenen Dosen zur Analyse des Skelettmuskeltonus verabreicht.

Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den kalkulierten und gemessenen Werten wurde durch one-way ANOVA durchgeführt. Sterne (\*) bezeichnen den signifikanten Level  $p < 0.01$ .

#### 3: Mögliche neurotoxische Wirkungen der Substanzen, gemessen im rotating rod (Drehstab) test an Ratten

#### Ergebnisse

Zentral wirkende Substanzen können neurotoxische Nebeneffekte haben, durch die ihr therapeutischer Einsatz eingeschränkt werden könnte. Die Ergebnisse der Tabellen 5 und 6 zeigen deutlich, dass die motorische Koordination durch die Kombination von Flupirtin und Tolperison additiv beeinflusst wird. Ein überadditiver Effekt kann nicht beobachtet werden, d.h. die Kombination Flupirtin + Tolperison führt nicht zur Steigerung unerwünschter zentralnervöser Wirkungen.

Tabelle 5. Wirkung intraperitoneal verabreichten Flupirtins in Kombination mit Tolperison auf die motorische Koordination von Ratten mit Hilfe des "rotating rod".

Behandlung		Anzahl Tiere von der Schräge fallend in %	
		berechnet	gemessen
Flupirtin 1 mg/kg	+ Tolperison 12.5 mg/kg	38	42
Flupirtin 1 mg/kg	+ Tolperison 25 mg/kg	50	49
Flupirtin 1 mg/kg	+ Tolperison 50 mg/kg	70	67

Tabelle 6. Wirkung intraperitoneal verabreichten Tolperisons in Kombination mit Flupirtin auf die motorische Koordination von Ratten mit Hilfe des "rotating rod".

Behandlung		Anzahl Tiere von der Schräge fallend in %	
		berechnet	gemessen
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 1 mg/kg	49	50
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 3 mg/kg	57	50
Tolperison 25 mg/kg	+ Flupirtin 5 mg/kg	66	67

#### Versuchsbeschreibung

Männliche Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht von 200 – 220 g wurden in zweier Gruppen unter Standardbedingungen (Temperatur 22°C, Feuchte 40-60%) ohne Nahrungs- und Wasserbeschränkung gehalten. Beleuchtung war von 6 – 18 Uhr vorhanden. Die Experimente wurden vom örtlichen Tiergesundheitskomitee bewilligt, das für den Schutz und ordentlichen Einsatz von Versuchstieren verantwortlich ist.

Die motorische Koordination und Balance der Tiere wurde im sogenannten "rotating rod test" (Drehstab) (Jones and Roberts, J Pharm Pharmacol 1968; 20:302-304) analysiert. Die Tiere werden auf einen rotierenden Stab gesetzt (Durchmesser 10 cm; Länge 60 cm; 5 rpm), und nach einem Zeitraum von 2 Minuten wird die auf dem Stab verbliebene Anzahl der Tiere

gezählt. Die Wirkstoffe wurden täglich frisch angesetzt und 30 min vor Beginn der Experimente simultan intraperitoneal in verschiedenen Dosen verabreicht.

Die beschriebenen Experimente zeigen eindeutig die Wirkungen der Kombination Flupirtin/Tolperison. Aus den vergleichbaren Wirkmechanismen der Kaliumkanalöffner und Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen kann die gleiche positive Wirkung anderer Kombinationen von Stoffen dieser Substanzklassen hergeleitet werden.

Die Kombinationen aus  $\text{Na}^+$ -Kanal inhibierenden oder beeinflussenden Wirkstoffe und Kaliumkanalöffnern und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, können in allen oralen, enteralen, rectalen, lingualen, intravenösen, intramuskulären, intraperitonealen, transdermalen, subcutanen oder intracutanen Darreichungsformen verabreicht werden. Bevorzugte orale Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Hartkapseln, Weichkapseln, Kautabletten, Lutschtabletten, Sirup, Präparationen mit kontrollierter Freisetzung (z.B. dual-Formulierung, Retardformulierung), Pellets, Kautabletten oder lösliche Granulate. Als weitere Darreichungsformen kommen beispielsweise in Frage: Injektionslösungen, Suspensionen, Suppositorien, Cremes, Salben, Gele, transdermale Applikationsformen, sub- oder intracutane Implantate.

Die Substanzen können gleichzeitig, nacheinander oder in einer fixen Kombination verabreicht werden. Sie können zusammen in einer Darreichungsform oder in zwei Darreichungsformen, die gleich oder verschieden sein können, verabreicht werden. Sie können gleichzeitig (simultan) oder nacheinander verabreicht werden, entweder kurz nacheinander oder mit größeren Zeitabständen, z.B. Flupirtin abends und Tolperison am Morgen.

Die Wirkstoffe können zwischen 1 und 8 mal täglich verabreicht werden, in ausreichender Menge um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Vorzugsweise werden die Wirkstoffe ein bis viermal täglich verabreicht.

Die tägliche Dosis sollte in Übereinstimmung mit der zugelassenen Menge der jeweils in der Kombination eingesetzten Substanzen liegen. Dies ist für die bevorzugte Kombination beispielsweise zwischen 150 und 450 mg/Tag Tolperison beim Erwachsenen, Flupirtin bei 100 – 800 mg/Tag, bevorzugt zwischen 200 und 400 mg/Tag.

Ansprüche

- 1) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen oder ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze zur Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhten Muskeltonus einhergehen.
- 2) Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Kaliumkanalöffner Flupirtin oder dessen pharmazeutisch verwendbare Salze eingesetzt werden.
- 3) Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussende Substanzen Tolperison oder seine Analoga Eperison oder Silperison, oder Riluzol, Propafenon, Lidocain, Flecainid, Metixen, oder deren pharmazeutisch verwendbare Salze eingesetzt werden.
- 4) Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Natriumkanal inhibierende oder beeinflussende Substanzen Tolperison oder seine Analoga wie Eperison oder Silperison, oder deren pharmazeutisch verwendbare Salze eingesetzt werden.
- 5) Verwendung von Flupirtin in Kombination mit Tolperison oder seinen Analoga wie Eperison oder Silperison, oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen.
- 6) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerzzuständen bei Neuralgien.
- 7) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerzzuständen bei Arthritis und Arthrose.
- 8) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerzzuständen bei chronischem oder episodischem Spannungskopfschmerz.

- 9) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerzzuständen bei unterem spastischem Paraparesesyndrom (z.B. unterem Paraspasmus, transversaler Myelitis, multipler Sklerose, Vererbbarer inferiorer spastische Paraplegie (Stuempel paraplegia), Störungen der spinalen Blutzirkulation, cerebraler Lähmung mit unterer spastischer Parese).
- 10) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerzzuständen bei Tetraparese bei zervikaler Myelopathie, zervikaler Brachialgie oder vertebraler Dysplasie.
- 11) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerzzuständen bei der Parkinson Krankheit.
- 12) Verwendung von Kaliumkanalöffnern in Kombination mit Natriumkanal inhibierenden oder beeinflussenden Substanzen und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze zur Herstellung eines Medikamentes zur oralen, rektalen, intravenösen, transdermalen, sub- oder intracutanen Verabreichung zur Behandlung von Schmerzzuständen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/011718

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/44 A61K31/27 A61K31/4453 A61P25/02 A61P25/04  
A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 189 788 A (DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT; ASTA PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 6 August 1986 (1986-08-06) page 6, line 23 - page 7, line 7 page 25, lines 1-14; table 1	1,3,9,14
A	KUO C C ET AL: "Inhibition of Na(+) current by diphenhydramine and other diphenyl compounds: molecular determinants of selective binding to the inactivated channels." MOLECULAR PHARMACOLOGY. JAN 2000, vol. 57, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 135-143, XP002316282 ISSN: 0026-895X Siehe "diclofenac" page 139; figure 4	1,3,9,14

--/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2005

Date of mailing of the international search report

24/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/011718

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200037 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2000-426078 XP002316411 &amp; JP 2000 143510 A (TAISHO PHARM CO LTD) 23 May 2000 (2000-05-23) abstract</p>	1,4,5
A	<p>WO 00/59487 A (STOLL, ANDREW, L; MCLEAN HOSPITAL CORPORATION) 12 October 2000 (2000-10-12) claims</p>	1-14
A	<p>WO 00/59508 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG; FRANTSITS, WERNER) 12 October 2000 (2000-10-12) page 2, lines 21-25</p>	1,4,6
A	<p>DE 36 04 575 A1 (DEGUSSA AG) 28 August 1986 (1986-08-28) claims; examples</p>	1-14
A	<p>BECK L ET AL: "KREUZSCHMERZEN IN DER GYNAEKOLOGISCHEN PRAXIS BACK PAIN IN GYNAECOLOGICAL PRACTICE" GYNAEKOLOGE, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 35, no. 5, 2002, pages 490-494, XP009041117 ISSN: 0017-5994 Siehe Seite 494: "Medikamente"</p>	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 1-11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0189788	A	06-08-1986	AT 46265 T 15-09-1989
		AU 574557 B2 07-07-1988	
		AU 5260486 A 31-07-1986	
		CA 1259260 A1 12-09-1989	
		DD 244293 A5 01-04-1987	
		DE 3601195 A1 24-07-1986	
		DE 3665538 D1 19-10-1989	
		DK 30486 A 24-07-1986	
		EP 0189788 A1 06-08-1986	
		ES 8705762 A1 01-08-1987	
		FI 860304 A 24-07-1986	
		GR 860178 A1 23-05-1986	
		HU 39603 A2 29-10-1986	
		JP 1896666 C 23-01-1995	
		JP 6023103 B 30-03-1994	
		JP 61172819 A 04-08-1986	
		PT 81885 A ,B 01-02-1986	
		US 4778799 A 18-10-1988	
		ZA 8600481 A 29-10-1986	
JP 2000143510	A	23-05-2000	NONE
WO 0059487	A	12-10-2000	US 2002018809 A1 14-02-2002
		AU 4171500 A 23-10-2000	
		CA 2366865 A1 12-10-2000	
		EP 1169040 A2 09-01-2002	
		JP 2002541097 T 03-12-2002	
		WO 0059487 A2 12-10-2000	
WO 0059508	A	12-10-2000	AT 409083 B 27-05-2002
		AT 59499 A 15-10-2001	
		WO 0059508 A1 12-10-2000	
		AU 1136400 A 23-10-2000	
		CA 2366841 A1 12-10-2000	
		CZ 20013404 A3 13-02-2002	
		EE 200100503 A 17-02-2003	
		EP 1165081 A1 02-01-2002	
		ES 2168241 T1 16-06-2002	
		HR 20010706 A1 28-02-2003	
		HU 0200669 A2 29-07-2002	
		JP 2002541107 T 03-12-2002	
		NO 20014738 A 23-10-2001	
		NZ 514129 A 29-04-2003	
		PL 351377 A1 07-04-2003	
		RU 2223098 C2 10-02-2004	
		SK 13642001 A3 05-03-2002	
		TR 200102811 T2 21-05-2002	
		US 6500455 B1 31-12-2002	
DE 3604575	A1	28-08-1986	AT 43789 T 15-06-1989
		CA 1262096 A1 03-10-1989	
		DE 3663775 D1 13-07-1989	
		DK 82786 A 24-08-1986	
		EP 0193056 A1 03-09-1986	
		ES 8704730 A1 01-07-1987	
		GR 860503 A1 18-06-1986	
		JP 61246127 A 01-11-1986	
		PT 82066 A ,B 01-03-1986	

### Information on patent family members

PCT/EP2004/011718

26-05-1987

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/44 A61K31/27 A61K31/4453 A61P25/02 A61P25/04  
A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 189 788 A (DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT; ASTA PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 6. August 1986 (1986-08-06) Seite 6, Zeile 23 - Seite 7, Zeile 7 Seite 25, Zeilen 1-14; Tabelle 1	1,3,9,14
A	KUO C C ET AL: "Inhibition of Na(+) current by diphenhydramine and other diphenyl compounds: molecular determinants of selective binding to the inactivated channels." MOLECULAR PHARMACOLOGY. JAN 2000, Bd. 57, Nr. 1, Januar 2000 (2000-01), Seiten 135-143, XP002316282 ISSN: 0026-895X Siehe "diclofenac" Seite 139; Abbildung 4	1,3,9,14

--/--

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
4. Februar 2005	24/02/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Veronese, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 200037  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class B03, AN 2000-426078  XP002316411  &amp; JP 2000 143510 A (TAISHO PHARM CO LTD)  23. Mai 2000 (2000-05-23)  Zusammenfassung</p>	1,4,5
A	<p>WO 00/59487 A (STOLL, ANDREW, L; MCLEAN  HOSPITAL CORPORATION)  12. Oktober 2000 (2000-10-12)  Ansprüche</p>	1-14
A	<p>WO 00/59508 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA  AG; FRANTSITS, WERNER)  12. Oktober 2000 (2000-10-12)  Seite 2, Zeilen 21-25</p>	1,4,6
A	<p>DE 36 04 575 A1 (DEGUSSA AG)  28. August 1986 (1986-08-28)  Ansprüche; Beispiele</p>	1-14
A	<p>BECK L ET AL: "KREUZSCHMERZEN IN DER  GYNAEKOLOGISCHEN PRAXIS BACK PAIN IN  GYNAECOLOGICAL PRACTICE"  GYNAEKOLOGE, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE,  Bd. 35, Nr. 5, 2002, Seiten 490-494,  XP009041117  ISSN: 0017-5994  Siehe Seite 494: "Medikamente"</p>	1-14

**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Ansprüche 1-11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011718

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0189788	A	06-08-1986	AT 46265 T 15-09-1989
			AU 574557 B2 07-07-1988
			AU 5260486 A 31-07-1986
			CA 1259260 A1 12-09-1989
			DD 244293 A5 01-04-1987
			DE 3601195 A1 24-07-1986
			DE 3665538 D1 19-10-1989
			DK 30486 A 24-07-1986
			EP 0189788 A1 06-08-1986
			ES 8705762 A1 01-08-1987
			FI 860304 A 24-07-1986
			GR 860178 A1 23-05-1986
			HU 39603 A2 29-10-1986
			JP 1896666 C 23-01-1995
			JP 6023103 B 30-03-1994
			JP 61172819 A 04-08-1986
			PT 81885 A ,B 01-02-1986
			US 4778799 A 18-10-1988
			ZA 8600481 A 29-10-1986
JP 2000143510	A	23-05-2000	KEINE
WO 0059487	A	12-10-2000	US 2002018809 A1 14-02-2002
			AU 4171500 A 23-10-2000
			CA 2366865 A1 12-10-2000
			EP 1169040 A2 09-01-2002
			JP 2002541097 T 03-12-2002
			WO 0059487 A2 12-10-2000
WO 0059508	A	12-10-2000	AT 409083 B 27-05-2002
			AT 59499 A 15-10-2001
			WO 0059508 A1 12-10-2000
			AU 1136400 A 23-10-2000
			CA 2366841 A1 12-10-2000
			CZ 20013404 A3 13-02-2002
			EE 200100503 A 17-02-2003
			EP 1165081 A1 02-01-2002
			ES 2168241 T1 16-06-2002
			HR 20010706 A1 28-02-2003
			HU 0200669 A2 29-07-2002
			JP 2002541107 T 03-12-2002
			NO 20014738 A 23-10-2001
			NZ 514129 A 29-04-2003
			PL 351377 A1 07-04-2003
			RU 2223098 C2 10-02-2004
			SK 13642001 A3 05-03-2002
			TR 200102811 T2 21-05-2002
			US 6500455 B1 31-12-2002
DE 3604575	A1	28-08-1986	AT 43789 T 15-06-1989
			CA 1262096 A1 03-10-1989
			DE 3663775 D1 13-07-1989
			DK 82786 A 24-08-1986
			EP 0193056 A1 03-09-1986
			ES 8704730 A1 01-07-1987
			GR 860503 A1 18-06-1986
			JP 61246127 A 01-11-1986
			PT 82066 A ,B 01-03-1986

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011718

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3604575 A1	US	4668684 A	26-05-1987